

Title	Thromboxane A2 as an enhancing factor of coronary vasospasticity in variant angina
Author(s)	大森, 正晴
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36783
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	おお 大	もり 森	まさ 正	はる 晴
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8951	号	
学位授与の日付	平成2年2月2日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	Thromboxane A ₂ as an enhancing factor of coronary vasospasticity in variant angina (攣縮冠動脈の血管反応性異常とトロンボキサン A ₂ 代謝連関—異型狭心症の冠静脈洞中トロンボキサン B ₂ 定量—)			
論文審査委員	(主査)			
	教授 鎌田 武信			
	(副査)			
	教授 多田 道彦	教授 荻原 俊男		

論文内容の要旨

(目 的)

異型狭心症は冠動脈攣縮に基く心筋虚血発作を主病像とするが、その成因は解明されていない。本症は種々の誘発物質の投与により冠動脈攣縮を再現し得ることから、攣縮の発現には何等かの血管作動物質の関与と、これに対する局所冠動脈平滑筋の過反応性が介在していると理解される。かかる病態発現に際して、血小板由来の血管収縮物質：トロンボキサン A₂ (TXA₂) が冠静脈洞にて高値を示すとの報告 (Circulation 64 : 1165, 1981) がなされ、TXA₂ 生成異常と冠動脈攣縮との関連が推定された。本研究においては冠動脈反応異常と TXA₂ 代謝との関連をより明確にする目的で、攣縮発作が頻発する活動期異型狭心症において攣縮易誘発性と冠循環血中 TXB₂ との変化を対比検討した。

(方 法)

検査前に心電図に ST 上昇を伴う胸痛発作を認め、少なくとも週 2 回以上発作の出現する活動期異型狭心症 (VA) 31 例 (年齢 31-66 才 : 平均 54 才), 及び対照として不定胸痛症候群 (CPS) 11 例 (年齢 39-66 才 : 平均 53 才) を選んだ。心臓カテーテル検査時、冠静脈洞血を採取し、エルゴノビン (EM) 負荷試験を施行した。EM は 0.05mg より開始、段階的に増量し (0.1, 0.2, 0.3, 0.4mg) 最大 0.4mg を静脈内投与することにより冠動脈攣縮を誘発した。攣縮誘発に要した EM 量 (EM 閾値) を EM 反応性 (冠動脈易攣縮性) の指標とし、EM 0.4mg によっても誘発し得ないものを負荷陰性とした。血中 TXA₂ 定量は採血後インドメサシン、EDTA 処理下血漿分離し、ラジオイムノアッセイ法にて TXB₂ (TXA₂ の安定代謝産物) を測定することにより行った。VA 群 11 例においては EM 負荷試験の再現性を確認するために、また 8 例においては TXA₂ 合成酵素阻害剤 OKY-1581 (8 mg/kg iv) 投与下に再度 EM 負

荷試験を施行した。さらにVA群のうち3例においては約8ヶ月後自然発作が認められなくなった時期(非活動期)に同様の方法にてEM負荷試験を再度施行した。

(結 果)

(1)EM負荷によりVA群は全例冠動脈近位部に、完全または亜完全閉塞を伴う攣縮発作を誘発し得た。負荷前冠静脈洞血中TXB₂ (pg/ml, mean±S. D.)はEM負荷陰性のCPS群(223±38)に比して、VA群では424±138と高値を示した。しかしながら有意狭窄(75%≤)の有無によってはTXB₂量に優位差は認められなかった。VA群において冠静脈洞血中TXB₂が高値を示す者は少量のEMで冠動脈攣縮誘発されたのに対し、TXB₂低値の者は攣縮誘発により高用量のEMを要した。即ち、冠静脈洞TXB₂量とEM閾値との間には負の相関が認められた。(2)VA患者におけるEM負荷試験の再現性は11例中2例でEM量(mg)0.1より0.2へ増加、1例で0.3より0.2へ減少し計3例において一段階の用量変化を認めたが、残り8例は同一量のEMにて発作が誘発され攣縮発作誘発に要するEM量に有意な差はなく、良好な再現性が得られた。(3)VA患者にトロンボキサン合成酵素阻害剤OKY-1581を投与するとTXB₂量の低下に伴い、8例中7例においてEM閾値が上昇し、特に4例はEM負荷が陰性化した。(4)VA患者3例において、非活動期に再度EM負荷を施行したところ、全例EM負荷が陰性化し、この際の冠静脈洞血中TXB₂は活動期に比して、著明な減少を認めた。

(考察および総括)

活動期異型狭心症においては、非発作時既に冠循環血中TXB₂の増加が認められ、TXA₂代謝と冠動脈攣縮性(EM反応性)との間に相関が見られた。この事実は異型狭心症の病態活性化に伴って血管壁のEM反応が亢進することを示しており、潜在する血小板TXA₂代謝異常が病態活性化に重要な意味を持つことを示唆している。事実、TXA₂合成酵素阻害がVAの発作抑制に有効であり、さらに活動期から非活動期へという病勢の変化に際し、TXA₂産生減少に伴って冠血管反応性も低下していた。以上の事実は冠血管の易攣縮性が血小板産生量によって制御されている可能性を示しており、TXA₂は冠動脈のEM反応性を亢進させる重要因子の一つであると考えられた。

論文の審査結果の要旨

異型狭心症は冠動脈攣縮を主病像とし、成因として局所冠動脈平滑筋の過反応性と血小板由来の血管収縮物質トロンボキサンA₂(TXA₂)生成異常との関連が考えられている。本研究では攣縮発作の頻発する異型狭心症活動期に冠動脈易攣縮性と冠循環血中TXA₂代謝との関連について解析した。異型狭心症の冠循環TXB₂(TXA₂の安定代謝産物)量は増加し、冠動脈攣縮性とは正相関を示した。TXA₂合成酵素阻害剤は冠循環TXB₂量を減少させ、同時に易攣縮性も減少させた。発作の出現しない非活動期にはTXB₂量および易攣縮性はともに低下していた。以上より冠循環トロンボキサン代謝以上と冠血管反応性異常との間に密接な関連のあることが示された。これらの知見は冠動脈攣縮の発現メカニズムを探る上で重要な示唆を与えるとともに、異型狭心症を診断治療する上においても臨床的意義が深い。